

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

**TROMBOEMBOLISMO NA GRÁVIDA – FATORES DE RISCO,
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Joana Cristina Costa Silva

Orientadora: Ivone Fernandes Santos da Silva

Afiliação: Professora Associada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº228 4050-313 Porto, Portugal

Porto, 2017

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

**TROMBOEMBOLISMO NA GRÁVIDA – FATORES DE RISCO,
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Autor: Joana Cristina Costa Silva, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Portugal, contacto: joanaccs@outlook.com

Orientadora: Prof. Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva, Doutorada, Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Vascular do Centro Hospitalar do Porto.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva, pela disponibilidade, orientação e incentivo, e pelo contributo para a minha formação profissional.

À minha família, a minha base de suporte durante todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos, por toda a força e apoio.

RESUMO

Introdução: O tromboembolismo venoso durante a gravidez e puerpério constitui uma importante causa de mortalidade e morbidade materna, sendo o tromboembolismo pulmonar a principal causa de morte materna. A identificação dos fatores de risco, o correto diagnóstico e o estabelecimento de um plano terapêutico eficaz são fundamentais para permitir, no futuro, uma diminuição da incidência de eventos tromboembólicos durante este período da vida da mulher.

Objetivos: Esta revisão bibliográfica tem por objetivo esclarecer quais os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos na gravidez, bem como aspetos referentes ao seu diagnóstico e tratamento, analisando, para tal, o conhecimento atualmente existente acerca deste tema.

Desenvolvimento: Durante a gravidez o risco de desenvolver tromboembolismo venoso aumenta, podendo estes eventos ter consequências minor a fatais. A identificação dos fatores de risco numa fase precoce da gravidez, bem como a trombopprofilaxia são medidas importantes na prevenção destes eventos. No entanto, dada a sua elevada incidência é de extrema importância que a grande maioria dos clínicos reconheça os sinais e sintomas de TVP e TEP na gravidez, compreenda como pode ser confirmado o diagnóstico e quais as modalidades terapêuticas disponíveis.

Conclusão: É importante adotar métodos de estratificação individual de risco, a fim de que sejam implementadas estratégias eficazes no que diz respeito à prevenção do TEV na gravidez. Visto que a apresentação clínica é inespecífica, podendo ser subtil, é imprescindível manter um elevado nível de suspeição clínica sempre que uma grávida ou puérpera apresente um quadro clínico suspeito, instituindo terapêutica anticoagulante o mais precocemente possível, até que o diagnóstico seja confirmado.

Palavras-Chave: tromboembolismo venoso; trombose venosa profunda; tromboembolismo pulmonar; gravidez

Abstract

Introduction: Venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium is an important cause of maternal death and morbidity. The leading cause of maternal death is the pulmonary embolism. Identifying risk factors for thrombosis in pregnancy, as well as establishing a correct diagnosis and an efficient therapeutic plan is essential to lower the incidence of thromboembolic events during pregnancy.

Objectives: The aim of this review was to identify risk factors for venous thromboembolism in pregnancy and how to diagnose and manage pregnancy-related thromboembolism. To achieve this purpose, the current knowledge regarding this issue will be analysed.

Development: Risk of developing venous thromboembolism increases in pregnancy. This can lead to severe damage in women's health, including death. In order to prevent this, it is important to identify risk factors for thromboembolic events and thromboprophylaxis should be began if necessary. Given its high incidence, it is extremely important that all clinicians recognize the signs and symptoms of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, understand how the diagnosis is done, and what therapeutic modalities are available.

Conclusions: In pregnancy it is important to adopt the required assessment tools to stratify individual risk so that appropriate preventive strategies can be put in place. As symptoms may be non-specific and subtle, a high index of suspicion should be maintained whenever a pregnant woman presents with suggestive signs or symptoms. In this cases, there should be no hesitation to institute therapy whilst waiting for confirmatory tests.

Keywords: venous thromboembolism; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; pregnancy.

Índice

Lista de Siglas	1
Introdução.....	2
Metodologia	3
Epidemiologia	4
Fatores de Risco.....	7
Diagnóstico.....	12
Diagnóstico de TVP.....	12
Diagnóstico de TEP.....	14
Tratamento	18
Prevenção	21
Prevenção Primária.....	21
Prevenção Secundária	21
Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas	24
Anexos	29

Lista de Siglas

ACCP – *American College of Chest Physicians*

CVP – Cintigrafia de perfusão-ventilação

HBPM – Heparinas de Baixo Peso Molecular

HNF – Heparinas Não Fracionadas

IMC – Índice de Massa Corporal

MRPA – Angiografia pulmonar por Ressonância Magnética

RCOG – *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*

TAC – Tomografia Computarizada

TEP – Tromboembolismo Pulmonar

TEV – Tromboembolismo venoso

TIH – Trombocitopenia Induzida por Heparina

TVP – Trombose Venosa Profunda

Introdução

O tromboembolismo venoso (TEV) corresponde à terceira doença cardiovascular aguda mais comum⁽¹⁾, constituindo assim um problema de saúde significativo, com elevada morbidade e mortalidade.⁽²⁾ Esta entidade inclui duas condições interrelacionadas que fazem parte do mesmo espectro, a trombose venosa profunda (TVP) e o tromboembolismo pulmonar (TEP). Apesar dos avanços na profilaxia e tratamento do TEV, a sua epidemiologia não se alterou significativamente durante os últimos 30 anos.⁽²⁾

Em 1856, Rudolph Virchow identificou três fatores que estariam na génese dos fenómenos trombóticos, sendo eles a lesão do endotélio vascular, estase venosa e estado de hipercoagulabilidade.⁽²⁾ Existe uma relação íntima entre inflamação vascular e trombose. A lesão do endotélio vascular desencadeia uma resposta inflamatória local, que por sua vez, promove um estado pró-trombótico através de mediadores como o fator tecidual, moléculas de adesão, fatores hemostáticos e citocinas pró-inflamatórias.⁽²⁾

A apresentação clínica do TEV é muito variável, podendo ser assintomática ou manifestar-se através de uma embolia maciça potencialmente fatal. Devido ao facto de nem sempre a apresentação clínica ser significativa, o TEV pode facilmente não ser diagnosticado.⁽²⁾

Existem vários fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de TEV, podendo ser divididos em fatores hereditários e adquiridos. Dentro dos fatores hereditários incluem-se as trombofilias inerentes, que correspondem a uma tendência genética para o desenvolvimento de TEV. Entre as causas mais comuns de trombofilias são de salientar a mutação do fator V Leiden e a mutação do gene da protrombina, que no seu conjunto contribuem para 50-60% dos casos. Nos restantes 40-50% estão incluídas trombofilias que envolvem deficiência da proteína S, proteína C e antitrombina.⁽³⁾⁽⁴⁾ (Anexo 1)

Os fatores de risco adquiridos incluem eventos trombóticos prévios, cirurgia major recente, presença de cateter venoso central, trauma, imobilização, lesões malignas, uso de contraceptivos orais, doenças mieloproliferativas, síndrome antifosfolipídico e gravidez, entre outros.⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Em relação a este último fator de risco, sabe-se que a gravidez e o puerpério correspondem a fatores de risco bem estabelecidos para TEV. O aumento do risco durante a gravidez associa-se em parte à obstrução do retorno venoso pelo útero grávidico, bem como ao estado de hipercoagulabilidade associado à gravidez, estimando-se que a incidência de TEV ajustada à idade seja 5 a 50 vezes superior em mulheres grávidas comparativamente a mulheres não grávidas.⁽¹¹⁾

Metodologia

Foi realizada extensa revisão da literatura, de acordo com as diretrizes propostas na declaração PRISMA na *MEDLINE (PubMed)* e na plataforma *Thomson Reuters Web of Knowledge*. Foram pesquisados artigos publicados em revistas com revisão por pares desde 2010, com a última pesquisa realizada em abril de 2016 e publicados em inglês e português com base nos respectivos títulos e resumo.

Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: trombose (*thrombosis*); Tromboembolismo Venoso (*Venous Thromboembolism*); Trombose Venosa Profunda (*Deep Vein Thrombosis*); Tromboembolismo Pulmonar (*Pulmonary Embolism*); gravidez (*pregnancy*); mulheres grávidas (*pregnant women*); puerpério (*puerperium*); epidemiologia (*epidemiology*); fatores de risco (*risk factors*); diagnóstico (*diagnosis*); tratamento (*treatment*); prevenção (*prevention*); trombopprofilaxia (*thromboprophylaxis*).

Para a identificação de estudos, o processo incluiu as seguintes etapas: triagem dos registros identificados em bancos de dados; Exame de estudos potencialmente relevantes; Aplicação dos critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos incluídos. Os estudos foram selecionados de forma independente, de forma padronizada, não cega, pelo primeiro autor da Tese avaliar a elegibilidade, enquanto o Orientador validou a escolha.

Foram selecionados 60 artigos e a pesquisa bibliográfica terminou em dezembro de 2016.

Epidemiologia

Durante a gravidez existe um aumento do risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Destes eventos, cerca de 20% são arteriais, correspondendo os restantes 80% a eventos tromboembólicos venosos.⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

A gravidez e o puerpério são fatores de risco bem estabelecidos para TEV, ocorrendo com uma prevalência de 1/1600.⁽¹⁴⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

Nos EUA, a incidência de TEV associado a gravidez corresponde a 1 em cada 500 a 2000 gravidezes.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Num estudo retrospectivo de casos-controlos, de 395 335 grávidas com 24 semanas de gestação, a incidência de TEV foi de 85 por 100 000 gravidezes.⁽²¹⁾ Outro estudo populacional realizado durante um período superior a 30 anos detetou uma incidência geral de TEV de 200 por cada 100 000 mulheres-ano.⁽¹⁹⁾

Taxas semelhantes foram encontradas na Europa.⁽¹⁹⁾ Num estudo retrospectivo de mais de 72 000 partos, a incidência de TVP foi de 0.71 por 1000 partos, sendo que 0.5 e 0.21 ocorreram, respetivamente, no período pré-natal e pós-natal. Neste mesmo estudo foi também estudada a incidência de TEP, obtendo-se o resultado de 0.15 por 1000 partos com 0.07 e 0.08 ocorrendo, respetivamente, no período pré-natal e pós-natal.⁽¹⁶⁾

Comparando com a população em geral, as grávidas apresentam um risco de desenvolvimento de TEV quatro a cinco vezes superior.⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽²²⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

O risco de TEV durante o período pré-natal é de, aproximadamente, 0.34-0.66 por cada 1000 mulheres⁽²⁵⁾, aumentando durante o puerpério.⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ Num estudo populacional casos-controlos holandês, foi identificado um risco de TEV durante o puerpério 6 vezes superior ao risco apresentado pela população em geral. Estes resultados vão de encontro aos apresentados pela experiência clínica no Reino Unido, que apontam o puerpério como sendo um período de risco particularmente elevado.⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾

No que diz respeito à determinação de qual o período da gravidez que apresenta maior risco, os estudos são ainda bastante discrepantes. Existem estudos que indicam uma distribuição equitativa dos eventos tromboembólicos pelos diferentes trimestres da gravidez.⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁶⁾ Alguns estudos indicam uma distribuição bimodal do TEV pré-natal, com a maioria dos eventos ocorrendo no primeiro e no terceiro trimestre.⁽²⁴⁾ Gherman et al. identificaram o primeiro trimestre como sendo o período de maior risco, enquanto McColl et al. demonstraram que o risco seria mais elevado no terceiro trimestre.⁽²⁸⁾ Apesar destas discrepâncias, sabe-se que o risco de TEV se encontra claramente aumentado desde o início da gravidez, antes de

ocorrerem muitas das alterações anatómicas próprias deste estado fisiológico. ⁽¹⁵⁾⁽²⁹⁾ Diferentes *designs* dos estudos e métodos de validação do diagnóstico podem explicar a grande variação observada no que diz respeito às incidências de TEV durante a gravidez e puerpério. ⁽²⁸⁾

Os TEVs complicam, aproximadamente, 1 a 2 em cada 1000 gravidezes ⁽²³⁾ e contribuem para 10% de todas as mortes maternas. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁵⁾⁽³⁰⁾ Aproximadamente 80% dos eventos tromboembólicos dizem respeito a TVPs, sendo os restantes 20% correspondentes aos TEPs. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ De todas as TVPs que ocorrem durante a gravidez, é expectável que 14% possam resultar em TEP. ⁽²⁵⁾ Uma meta-análise demonstrou que cerca de dois terços das TVPs associadas a gravidez ocorrem no período pré-natal. Em contraste, a maioria dos TEPs relacionados com a gravidez ocorrem durante o puerpério. ⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽²⁴⁾

O TEP corresponde à principal causa de mortalidade materna nos países desenvolvidos. Estimativas recentes apontam para uma taxa de 1.1 a 1.5 mortes por TEP por cada 100,000 gravidezes nos EUA e Europa. ⁽¹⁴⁾

Quando a TVP ocorre durante a gravidez é mais provável que seja proximal, massiva e no membro inferior esquerdo. ⁽¹⁵⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁾ Tromboses distais têm a mesma probabilidade de ocorrer quer à esquerda quer à direita, contudo, as tromboses proximais que ocorrem sob a influência de estrogénios são mais comuns no lado esquerdo. ⁽¹⁵⁾ Crê-se que esta predominância seja devida a uma relativa estenose da veia ilíaca comum esquerda pela artéria ilíaca comum direita (Síndrome de Cockett) e pelo útero gravídico. ⁽¹⁵⁾⁽²⁴⁾ No entanto, o mecanismo verdadeiro permanece desconhecido. ⁽¹⁵⁾

Cerca de 2% das TVPs relacionadas com a gravidez ocorrem nas extremidades superiores, ⁽²⁹⁾ no entanto, os casos de TVP que ocorrem em associação com tecnologias de reprodução medicamente assistida ocorrem predominantemente nos membros superiores ou no pescoço (subclávia e jugular) em mulheres cujas gravidezes são complicadas por síndrome de hiperestimulação ovárica. ⁽¹⁵⁾⁽²⁸⁾⁽³²⁾

As tromboses da veia pélvica correspondem a menos de 1% de todos os casos de TVP confirmada por eco-Doppler venoso. ⁽⁸⁾ Apesar de serem raras fora da gravidez, constituem cerca de 10% das TVPs na gravidez. ⁽¹⁵⁾⁽²⁴⁾

Dois grandes estudos sugerem que a incidência de TEV parece estar a diminuir nas últimas 3 décadas, devido sobretudo à diminuição da incidência de TEV no período pós-parto. As razões para este decréscimo não estão esclarecidas, mas podem ser explicadas pelo aumento da trombopprofilaxia no período pós-parto. Em contraste, outro estudo reportou um aumento de 14% do número de hospitalizações por TEV relacionada com a gravidez entre 1994 e 2009,

com um aumento concomitante de comorbilidades como a obesidade e hipertensão nas mulheres admitidas por TEV.⁽³³⁾

Fatores de Risco

Para além de constituir um estado caracterizado por hipercoagulabilidade, as alterações fisiológicas que acompanham a gravidez, constituem por si só importantes fatores de risco para o desenvolvimento de eventos tromboembólicos. Estas alterações compreendem um aumento da capacitância venosa como consequência de indução hormonal, diminuição do retorno venoso, obstrução mecânica pelo útero gravídico, diminuição da mobilidade e potencial lesão vascular durante o parto.⁽¹⁵⁾⁽³⁰⁾ Assim, a gravidez constitui um exemplo perfeito da tríade de Virchow. Existe de facto uma alteração progressiva no balanço entre fatores pró-trombóticos e anticoagulantes que, juntamente com um aumento da deposição de fibrina e redução da fibrinólise, resulta num estado pró-coagulante.⁽²⁴⁾

O risco de TEV pode aumentar ainda mais na presença de outros fatores. Segundo informação obtida através do *UK Obstetric Surveillance System*, cerca de 70% das pacientes com TEP no período pré-natal possuíam fatores de risco adicionais identificáveis. No *Confidential Enquiry into Maternal Deaths*, demonstrou-se que 79% das mulheres cujas mortes foram provocadas por TEP, apresentavam fatores de risco conhecidos.⁽²⁴⁾

O fator de risco mais importante no desenvolvimento de TEV durante a gravidez corresponde a história prévia de trombose venosa, aumentando o risco de 3 a 4 vezes. 15 a 25% dos eventos tromboembólicos que ocorrem na gravidez correspondem a recorrências.⁽¹⁵⁾⁽²⁴⁾⁽³⁰⁾ O risco destas varia de acordo com a profilaxia ou não com terapêutica anticoagulante. Em estudos recentes, a taxa de recorrência de TEV em mulheres que não realizaram profilaxia foi de 2.4 a 12.2%, enquanto as mulheres às quais foi instituída terapêutica anticoagulante apresentavam uma taxa de recorrência entre os 0 e os 2.4%.^{(15) (30)}

Para além da história prévia de trombose, existe outro fator de risco de extrema importância no que diz respeito ao aumento do risco de TEV durante a gravidez. Este fator corresponde à presença de trombofilias. Estudos demonstraram que este tipo de patologia está presente em 20 a 50% das mulheres que experienciaram TEV durante a gravidez e puerpério. Tanto as trombofilias hereditárias como as adquiridas aumentam o risco de TEV na gravidez.⁽¹⁵⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾⁽³⁰⁾

As trombofilias hereditárias principais correspondem às deficiências de antitrombina, de proteína C e S, polimorfismos do gene da protrombina, mutação do Fator V de Leiden e homozigotia para metilenotetroidrofolato redutase C677T. No que diz respeito às trombofilias adquiridas, as mais comuns são os anticorpos antifosfolípidos, nomeadamente os anticoagulantes lúpicos e altas concentrações de anticorpo anticardiolipina.⁽³⁴⁾ (Anexo 1)

Existem evidências que associam a trombofilia, não só a eventos tromboembólicos relacionados com a gravidez, como também a problemas vasculares como o abortamento, pré-eclâmpsia, síndrome de HELLP e restrição de crescimento intrauterino.⁽³⁵⁾ Estima-se que, aproximadamente, 65% das mulheres com pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, morte fetal inexplicada ou descolamento precoce da placenta apresentem alguma forma de trombofilia adquirida ou hereditária.⁽³⁴⁾

A trombofilia hereditária mais comum é a mutação do fator V de Leiden e a mutação 2010A da protrombina. Uma meta análise de trombofilias em grávidas demonstrou que o risco de trombose venosa era 8 vezes superior em portadoras heterozigóticas para a mutação do fator V de Leiden e quase 7 vezes superior em mulheres portadoras heterozigóticas da mutação 2010A da protrombina, em comparação com mulheres sem trombofilias. Analisando o efeito combinado da gravidez ou puerpério e a presença da mutação do fator V de Leiden ou da mutação 2010A da protrombina, conclui-se que existe um aumento substancial do risco associado à combinação destes fatores. Em portadoras da mutação do fator V de Leiden o risco de TEV na gravidez foi 52 vezes superior ao risco em mulheres não grávidas e sem trombofilias. Um risco mais baixo foi encontrado nas portadoras da mutação 2010A da protrombina, sendo este 31 vezes superior ao risco em mulheres não grávidas e sem trombofilias, o que constitui um aumento significativo.⁽²⁷⁾

As trombofilias adquiridas não se encontram tão bem estudadas, contudo, a elevação persistente de anticorpos antifosfolípidos (anticoagulantes lúpicos ou anticardiolipina) encontra-se, provavelmente, associada a um aumento do risco de TEV na gravidez. Assim sendo, mulheres que apresentem anticorpos aumentados e sem história prévia de trombose deverão ser alvo de vigilância clínica apertada ou mesmo medicadas profilaticamente durante a gravidez.⁽³⁶⁾

Segundo De Stefano et al. (2006), pelo menos 50% dos casos de TEV durante a gravidez associam-se a uma forma de trombofilia adquirida ou hereditária.⁽³⁷⁾ Contudo, os eventos tromboembólicos ocorrem em apenas cerca de 0.1% das grávidas. Pressupõe-se assim que a presença de trombofilia isolada no contexto de hipercoagulabilidade que caracteriza a gravidez, não resulte frequentemente em eventos tromboembólicos. Assim, considerando a raridade de trombofilias hereditárias e de eventos tromboembólicos na gravidez, a relação custo-benefício do rastreio universal destas anomalias genéticas é desajustada. Acrescenta-se ainda o facto do rastreio apresentar valor limitado em grávidas com diagnóstico estabelecido de TEV, visto não alterar o curso imediato da doença ou o seguimento da doente. No entanto, deve considerar-se a realização do rastreio no final da gravidez e assim que o uso de anticoagulantes seja

interrompido, visto que os resultados podem modificar o modo de atuação numa gravidez futura.⁽¹⁷⁾

Na última década, vários estudos populacionais identificaram outros fatores de risco respeitantes a características da doente, como a idade, raça, paridade, e condições clínicas pré-existentes, como doença cardíaca e obesidade. De um modo geral, as características da doente e condições clínicas pré-existentes que contribuem para o aumento do risco de tromboembolismo na população em geral constituem também fatores de risco na gravidez.⁽¹⁵⁾⁽³⁰⁾

Um dos fatores de risco corresponde à idade materna. De facto, existem vários estudos que relacionam o aumento do risco com o aumento da idade da mulher, associando um risco mais elevado em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos.⁽¹⁴⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾ James, et al. (2006) estimou um risco de TEV de 1.64 por cada 1000 nascimentos em mulheres com idade inferior a 35 anos e 2.7 por cada 1000 nascimentos em mulheres com idade igual ou superior a 35 anos (correspondendo a um valor 38% superior).⁽¹⁴⁾

A raça negra corresponde também a um fator de risco para o desenvolvimento de TEV na gravidez.⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾ Num estudo que procurou relacionar o risco de TEV na gravidez com a raça ou etnia da mulher, a taxa de incidência para mulheres negras foi de 2.64 por cada 1000 nascimentos, correspondendo a um valor cerca de 64% superior ao valor para outras raças (1.61 por 1000 nascimentos). Na análise feita por idades, a incidência foi superior em mulheres negras em todas as faixas etárias.⁽¹⁴⁾

Outro dos fatores de risco bem estudados corresponde à obesidade ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$).⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁴⁾ Tanto Lansen et al. (2006) como James et al. (2006) apresentaram resultados que apontam a obesidade como fator de risco para TEV durante a gravidez.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾ Jacobsen et al. (2008), num estudo que analisou os fatores de risco pré e pós-parto para trombose venosa durante a gravidez, demonstrou que o IMC elevado é fator de risco para TEV na gravidez acrescentando que a obesidade associada à imobilização no pré-parto (definida como repouso confinado ao leito durante uma ou mais semanas antes do parto) tem efeito multiplicativo no risco, em comparação com os riscos isolados pela imobilização e pelo IMC elevado.⁽³⁸⁾

O grupo sanguíneo A e AB também parece estar associado a um aumento do risco de TEV na gravidez.⁽²⁸⁾⁽³⁸⁾ Lansen, T. B., et al. (2004), concluiu que grávidas ou puérperas com grupo sanguíneo A e AB, possuem um risco superior de tromboembolismo na gravidez, comparado com mulheres com sangue do grupo O. Este risco parece estar aumentado quer na gravidez, quer no puerpério.⁽³⁹⁾

O tabagismo corresponde a outro fator de risco tromboembólico.⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾ Estudos que analisaram a relação entre tabagismo e risco tromboembólico durante a gravidez

demonstraram que o tabagismo é um fator de risco significativo para TEV durante a gravidez e puerpério, sendo o efeito dose-dependente.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾

A presença de doença cardíaca prévia à gravidez, nomeadamente cardiopatias congénitas e valvulopatias, parece relacionar-se com um aumento do risco de trombose venosa durante este período,⁽¹⁴⁾⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾ assim como a anemia falciforme⁽¹⁴⁾ e a primiparidade.⁽²⁸⁾⁽³⁸⁾ Em relação a este último fator, Jacobsen, et al. (2008) reportou um maior risco tromboembólico durante a gravidez em mulheres primigestas.⁽²⁸⁾

Existem ainda fatores de risco relacionados com a gravidez e com o parto que também contribuem para o desenvolvimento de TEV, sendo o tipo de inseminação um deles.⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾ A fertilização *in vitro* favorece eventos trombogénicos devido à hormonoterapia com estrogénios e progesterona em altas doses usada nestes casos.⁽⁴⁰⁾ Embora raros, os eventos tromboembólicos após hiperestimulação ovariana são considerados graves. São mais frequentes nos membros inferiores, podendo também ocorrer em locais pouco frequentes como as veias jugulares, subclávias, axilares, umerais e vasos mesentéricos.⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾ Jacobsen, et al. (2008) estabeleceu a associação entre a reprodução medicamente assistida e o aumento do risco significativo de trombose venosa, sobretudo durante a gravidez.⁽³⁹⁾

A gravidez múltipla constitui também um fator de risco para TEV durante a gravidez.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾ Kalil, et al. (2008) sugere que o útero gravídico volumoso é responsável por uma maior compressão da veia cava superior e consequentemente uma redução do fluxo venoso, aumentando a estase venosa e o risco de formação de trombos venosos.⁽⁴⁰⁾

Liu, et al. (2009), concluiu através de um estudo populacional, que a hiperémese, os distúrbios hidro-eletrolíticos e a transfusão sanguínea durante a gravidez resultam num aumento de risco de fenómenos tromboembólicos durante este período, o que é compatível com o estudo realizado por James, et al. (2006).⁽¹⁴⁾⁽⁴³⁾

A pré-eclâmpsia e a eclâmpsia constituem fatores de risco para TEV, sobretudo no período pós-parto. Jacobsen, et al. (2008), demonstrou que a pré-eclâmpsia constitui um fator de risco significativo no pós-parto, mas não no período pré-natal.⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾

Apenas um estudo demonstra associação positiva entre a diabetes gestacional e o tromboembolismo no período pré-natal, bem como a associação de placenta prévia com tromboembolismo no puerpério.⁽²⁸⁾ No entanto, a diabetes mellitus prévia é apontada como fator de risco por vários autores.⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾

Finalmente, a cesariana é também apontada como sendo um fator de risco em diversos estudos.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁴⁾⁽²⁸⁾ A cesariana foi associada ao dobro do risco de trombose venosa

comparativamente ao parto vaginal.⁽¹⁴⁾ Um estudo concluiu que apenas a cesariana de emergência e não a cesariana eletiva constitui um fator de risco independente para trombose durante o puerpério. Efetivamente, estima-se que o risco de TEV após cesariana de emergência será o dobro daquele após cesariana eletiva.⁽³⁶⁾

Concluindo, importa ainda referir que o risco de TEV se encontra bem reconhecido nas pacientes obstétricas. Segundo a *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG), é recomendável que todas as mulheres sejam sujeitas a uma avaliação de fatores de risco para TEV numa fase precoce da gravidez, devendo essa avaliação ser repetida caso a mulher seja admitida num hospital ou desenvolva intercorrências. A avaliação deve ainda ser repetida no parto e imediatamente após o parto. A avaliação do risco individual permite determinar a necessidade de tratamento profilático. Caso a profilaxia pré-natal esteja indicada, deve começar-se a terapêutica o mais precocemente possível.⁽²⁴⁾

Diagnóstico

Diagnóstico de TVP

Para que seja feito um correto diagnóstico de TEV durante a gravidez, é essencial que haja uma abordagem multidisciplinar, que englobe as especialidades de obstetrícia, clínica geral, hematologia e cirurgia vascular. Surpreendentemente, as taxas de diagnóstico de TEV durante a gravidez são inferiores a 10%, comparativamente com taxas de diagnóstico na ordem dos 25% em mulheres não grávidas.⁽²⁴⁾

O diagnóstico baseado na suspeita clínica é difícil uma vez que as manifestações características de TEV, tais como edema, dispneia e taquicardia, podem ser associadas a sintomas e sinais decorrentes de uma gravidez normal.⁽²⁵⁾ Assim, a avaliação clínica, apesar de ser útil na estratificação do risco, não é suficiente para confirmar ou excluir o diagnóstico de TVP, devendo proceder-se à realização de exames imagiológicos complementares.⁽⁴⁴⁾

Uma vez que a morte súbita não é incomum em grávidas que apresentam manifestações compatíveis com TEV, todas as grávidas que apresentem sinais e sintomas sugestivos de TEV devem ser alvo de testes objetivos o mais precocemente possível, a fim de se confirmar ou excluir o diagnóstico.⁽⁴⁵⁾

Em caso de haver uma forte suspeita clínica deve iniciar-se de imediato terapêutica anticoagulante até que se obtenham os exames complementares de diagnóstico.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾ Assim, é recomendável a administração de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) até que o diagnóstico seja excluído por exames objetivos, a não ser que existam contraindicações à realização de terapêutica anticoagulante.⁽¹⁷⁾

Infelizmente, não existe nenhum score de probabilidade clínica validado para TEV em grávidas, ao contrário do que acontece com a população não grávida – Wells score.⁽²⁴⁾ (Anexo 2)

Um estudo retrospectivo recente, em que se pretendia avaliar a probabilidade pré-teste de TVP, demonstrou que a avaliação clínica era particularmente precisa, com um valor preditivo negativo (VPN) de 98.5% na exclusão de TVP, quando a probabilidade pré-teste era baixa (Chan et al. 2009). Os autores deste estudo definiram uma regra, à qual atribuíram o nome de *LEFt rule*, na qual três variáveis objetivas eram consideradas preditivas de TVP, nomeadamente, apresentação de sintomatologia no membro inferior esquerdo, assimetria na circunferência da perna igual ou superior a 2 cm e sintomatologia durante o primeiro trimestre da gravidez. Caso as três variáveis estivessem ausentes o VPN seria de 100%.⁽²⁴⁾

Nos últimos anos, o valor dos D-dímeros tem assumido alguma importância nos protocolos de diagnóstico de TEV e posteriormente na avaliação do risco de recorrência. A sua utilidade reside, maioritariamente, no seu valor preditivo negativo. Sabe-se que o valor dos D-dímeros aumenta naturalmente com a progressão da gravidez⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾, levando assim a um aumento dos falsos positivos.⁽²⁵⁾⁽⁴⁴⁾ O valor dos D-dímeros diminui lentamente durante as primeiras semanas após o parto⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ mas só retorna a valores normais 4 a 6 semanas após o parto.⁽²⁶⁾ Existem ainda preocupações relacionadas com o facto de algumas doentes diagnosticadas com TEV durante a gravidez apresentarem valores de D-dímeros normais (To et al. 2008).⁽²⁴⁾

Recomendações atuais sugerem que o teste dos D-dímeros deve ser utilizado em combinação com outros métodos complementares de diagnóstico.⁽¹⁷⁾

Num estudo prospetivo, demonstrou-se que um teste negativo com doseamento altamente específico, no primeiro e segundo trimestres, possuía um valor preditivo negativo de 100%. A sensibilidade e especificidade de um teste positivo foram de 100% e 60%, respetivamente.⁽⁴⁸⁾ Contudo, um teste de D-dímeros negativo não exclui necessariamente o diagnóstico de TEV. Um teste negativo pode ser útil caso o eco-Doppler venoso seja normal, enquanto um teste de D-dímeros positivo requiere a realização de exames complementares adicionais.⁽¹⁷⁾

O eco-Doppler venoso é o principal exame complementar para diagnóstico de TVP fora da gravidez, apresentando uma sensibilidade de 97-100% e uma especificidade entre os 94-99% no diagnóstico de TVP proximal sintomática.⁽¹⁷⁾⁽²⁴⁾ Uma vez que corresponde a um exame não invasivo e que não envolve exposição a radiação, constitui o exame de primeira linha no diagnóstico de TEV durante a gravidez.⁽⁴⁴⁾ O eco-Doppler venoso nem sempre diagnostica a TVP. Assim sendo, deve manter-se a grávida sob vigilância apertada caso os sintomas persistam, apesar dos resultados negativos dos exames imagiológicos.⁽²⁵⁾

O eco-Doppler venoso não permite diagnosticar com precisão trombozes da veia pélvica uma vez que não é possível a compressão do abdómen e da pelve, para além de que a visualização da veia ilíaca, que se situa posteriormente na pelve, pode ser difícil devido à presença de gás no intestino ou do útero gravídico.⁽²⁴⁾

Caso a apresentação clínica seja sugestiva de trombose da veia pélvica e o eco-Doppler venoso revele um resultado normal, deveremos recorrer à ressonância magnética (RM) de modo a excluir ou confirmar o diagnóstico. A RM é considerada segura, embora existam algumas preocupações em relação à exposição, bem como em relação ao uso de um agente de contraste na gravidez.⁽²⁴⁾

Existe um pequeno estudo prospetivo em mulheres grávidas que compara o eco-Doppler venoso com a RM no diagnóstico de TVP proximal (Torkzad et al. 2010). Em 3 casos de 27,

nos quais foram efetuados ambos os exames imagiológicos entre as 23 e 39 semanas, o eco-Doppler venoso não conseguiu diagnosticar TVP da veia pélvica, enquanto a RM conseguiu. Em 20 dos 27 casos o limite superior da TVP foi descrito a um nível mais alto na RM do que no eco-Doppler venoso. A RM constitui assim um método imagiológico mais sensível no diagnóstico de TVP da veia pélvica, no entanto, mantêm-se algumas preocupações respeitantes aos custos e disponibilidade deste exame.⁽²⁴⁾

Diagnóstico de TEP

Tal como acontece com a TVP, também as manifestações clínicas de TEP são variáveis e inespecíficas. Este carácter inespecífico dos sinais e sintomas que caracterizam o TEP são amplificados durante a gravidez devido ao facto de ocorrer uma sobreposição com sinais e sintomas decorrentes de uma gravidez fisiologicamente normal e sem intercorrências.⁽²⁵⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾ De facto, cerca de 70% das grávidas apresentam dispneia no decorrer de uma gravidez normal. Assim sendo, a identificação de um TEP torna-se extremamente difícil estando fortemente dependente do grau de suspeição clínica.⁽⁴⁷⁾

Um estudo avaliou o valor preditivo da presença de seis características clínicas, nomeadamente, a presença de dor torácica, dispneia, dessaturação, taquicardia, aumento do gradiente alveolar-arterial $\geq 15\text{mmHg}$ e $\text{PaO}_2 < 65\text{mmHg}$ em 304 mulheres que apresentaram suspeita de TEP durante a gravidez e puerpério. Não foi identificada nenhuma associação entre nenhuma característica ou combinação de características anteriormente referidas com o diagnóstico de TEP.⁽⁵⁰⁾

Para que seja possível estabelecer o diagnóstico de TEP, é determinante a suspeita clínica, que deve ser sempre baseada em condições predisponentes/fatores de risco para situações pró-trombóticas. Com base nos fatores de risco identificados e do exame objetivo pode ser calculada a probabilidade clínica do TEP com o *score system de Wells* (Anexo 2) e que vai orientar a escolha de modalidades diagnósticas a seguir. No entanto, este *score* apresenta um valor limitado quando aplicado a grávidas, provavelmente devido à elevada prevalência de taquicardia e à baixa probabilidade de existirem alguns fatores de risco que se encontram listados neste *score*, nomeadamente, neoplasias e/ou cirurgia recente.⁽⁴⁷⁾

No que diz respeito às alterações laboratoriais como a alcalose respiratória ou a elevação dos produtos de degradação da fibrina, sabe-se que se encontram frequentemente presentes no decurso de uma gravidez saudável. Os produtos de degradação da fibrina aumentam com a idade gestacional, atingindo o pico no parto, contudo, devem ser pedidos pela sua capacidade em excluir doença e evitar a exposição desnecessária a radiação ionizante.⁽⁵¹⁾

Um dos grandes obstáculos ao diagnóstico de TEP relaciona-se com a relutância dos clínicos quanto à exposição do feto a radiação ionizante, que resulta muitas vezes de uma percepção sobrevalorizada do risco fetal envolvido nestes exames.⁽⁵²⁾ No geral, a mortalidade associada ao TEP não tratado sobrepõe-se ao potencial oncogénico e teratogénico que advém da exposição a radiação durante a realização de exames imagiológicos para investigação do diagnóstico de TEP. Contudo, sempre que possível, devem ser adotadas medidas que permitam reduzir a radiação para um valor mínimo sem compromisso da eficácia do exame diagnóstico.⁽²⁶⁾ Perante a probabilidade clínica do TEP, as hipóteses para avaliação diagnóstica são a Tomografia Computarizada (TAC) torácica com contraste (Angio TAC) ou a cintigrafia de perfusão-ventilação (CVP) pulmonar.⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁷⁾

Embora o estudo PIOPED II, que avalia a CVP, não inclua grávidas, os resultados da CVP durante a gravidez podem ser estratificados nas mesmas categorias de risco, nomeadamente:

- Probabilidade normal/muito baixa
- Baixa probabilidade
- Probabilidade moderada
- Alta probabilidade

De uma maneira geral, apenas as CVPs que se inserem nas categorias de normal/muito baixa probabilidade e alta probabilidade é que são consideradas diagnósticas. Uma probabilidade normal/muito baixa está associada a uma probabilidade de ocorrência de TEP de 0 a 6%. Em contraste, dependendo da população de pacientes, um resultado de alta probabilidade está associado a uma probabilidade de TEP entre 56 a 96%. Em todas as outras categorias de risco a probabilidade de TEP é indeterminada.⁽⁴⁷⁾

Um resultado normal possui um valor preditivo negativo de 96% na população em geral, sendo, portanto, suficiente para excluir o diagnóstico de TEP. Dois pequenos estudos retrospectivos demonstraram que resultados da CVP normais em mulheres grávidas se associavam à não ocorrência de eventos tromboembólicos durante o período de “*follow-up*”. A proporção de CVPs interpretados como normais corresponde a, aproximadamente, 70% tornando este exame útil como um exame de primeira linha quando existe uma suspeita de TEP durante a gravidez. No entanto, 21% das grávidas apresentaram resultados inconclusivos, o que obriga à realização de exames adicionais e consequentemente maior exposição a radiação.⁽²⁶⁾

A Angio-TAC tem uma dose de radiação absorvida pelo feto estimada em 0.003 a 0.13 mGy e a CPV 0.2mGy. A exposição fetal até doses de 50mGy não tem evidência de provocar anomalias fetais, baixo QI, restrição de crescimento ou aborto. A CPV envolve menor absorção

de radiação pelo tecido mamário e pulmão da mulher comparativamente com a TAC.⁽⁵²⁾ De facto, a exposição materna a radiação, particularmente no que diz respeito ao tecido mamário, é até 40 vezes superior com TAC (16-50mGy) comparativamente com a CVP.⁽¹⁷⁾⁽⁴⁴⁾ A principal preocupação em relação a este facto é o potencial aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma da mama ao longo da vida, especialmente devido ao aumento da radiosensibilidade do tecido mamário em fase proliferativa que caracteriza a gravidez e o período de amamentação. Alguns autores sugerem um aumento do risco de desenvolvimento do carcinoma da mama ao longo da vida de 14.6%. No entanto, dados recentes sugerem que o aumento absoluto do risco estará na ordem dos 0.2%.⁽⁴⁴⁾ Apesar da suposta segurança da CPV e TAC para o feto, é importante referir que existem estudos que demonstram que a exposição a baixas doses de radiação *in utero* pode contribuir para o aumento do risco de leucemia na infância, aumentando de 1 em 2800 para 1 em 2000, o que mesmo assim não é comparável ao risco de mortalidade da mãe por TEP não diagnosticado e tratado (cerca de 15%).⁽⁵³⁾

Num estudo recente randomizado que comparava a TAC com a CVP na população em geral, a TAC permitiu diagnosticar TEPs em mais 5% dos doentes em comparação com a CVP. No entanto, segundo os resultados observados durante o período de “*follow up*”, as taxas de ocorrência de TEPs nos pacientes que apresentaram resultados negativos foram baixas e similares nos dois grupos. Num grande estudo acerca da precisão da TAC, o valor preditivo positivo na deteção de TEPs nos segmentos lombares, segmentares e subsegmentares foram de 97%, 68% e 25%, respetivamente.⁽²⁶⁾

Os achados da radiografia torácica não possuem sensibilidade nem especificidade suficiente para diagnosticar TEP. Apesar da fraca eficácia diagnóstica, deve realizar-se um Rx torácico nas grávidas que apresentam suspeita de TEP. Deste modo podemos avaliar a presença de outras patologias que expliquem a sintomatologia apresentada pela grávida, assim como permite uma interpretação mais precisa dos achados da CVP.⁽¹⁷⁾⁽⁴⁷⁾

Em grávidas com radiografia de tórax normal, a CPV poderá ser uma melhor opção para diagnóstico de TEP em comparação com a TAC, uma vez que neste último existe a possibilidade de interrupção do material de contraste por sangue não opacificado da veia cava inferior. Contrariamente, em grávidas com radiografia torácica anormal a TAC é preferível devido ao conjunto de diagnósticos diferenciais que pode oferecer⁽⁵³⁾, permitindo excluir patologias que possam colocar em risco a vida da paciente, como por exemplo a disseção da aorta.⁽²⁶⁾ A angiografia pulmonar não deve ser usada na gravidez.⁽⁵⁴⁾

Modalidades como a angiografia pulmonar por ressonância magnética (MRPA) ou angiografia pulmonar com contraste, raramente são realizadas e não se encontram bem validadas na população grávida. No entanto, podem ser consideradas em casos pontuais.⁽⁴⁷⁾

A utilização de contraste iodado poderá estar associada a disfunção tireoideia fetal, devendo ser controlada na primeira semana após o nascimento.⁽⁵⁴⁾

Tratamento

O tratamento de eventos tromboembólicos durante a gravidez deve ter em consideração a segurança quer do feto, quer da mãe.⁽²⁴⁾⁽³⁰⁾⁽⁴⁴⁾

As HBPM correspondem ao tratamento de eleição do TEV, tanto em grávidas, como na população em geral. As HBPM são consideradas seguras, fáceis de administrar, sendo que as grávidas podem ser ensinadas a realizarem as suas próprias injeções no domicílio. Uma vez que não atravessam a placenta podem ser consideradas seguras durante a gravidez.⁽⁵⁵⁾

A varfarina atravessa a placenta, apresentando por este motivo potencial teratogénico. Cerca de 6% dos fetos expostos a varfarina entre as 6 e as 12 semanas de gestação apresentam embriopatias.⁽⁵⁶⁾ As complicações tardias, que surgem sobretudo como consequência de hemorragia fetal, incluem abortamento (15-40%) e defeitos do sistema nervoso central (5-10%).⁽⁴⁴⁾

Uma revisão de 22 estudos acerca de pacientes com TEV demonstrou que o tratamento com HBPM era superior ao tratamento com HNF, uma vez que apresentou taxas inferiores de recorrência ou extensão do TEV, de hemorragia maior e menor mortalidade no geral. Knol et al. (2012) descobriu que a terapêutica com HBPM se associava a um aumento do risco de hemorragia pós-parto, no entanto, não houve associação com aumento do risco de hemorragia pós-parto severa e clinicamente relevante.⁽⁵⁵⁾ Para além disso, diversos estudos indicam que a incidência de osteoporose e trombocitopenia induzida por heparina (TIH) associadas ao tratamento com HNF são superiores às associadas ao tratamento com HBPM.⁽²⁴⁾ Assim sendo, as HBPM são preferíveis às HNF no tratamento do TEV na gravidez.⁽⁵⁷⁾

A dose de HBPM é calculada a partir do peso corporal no início da gravidez (a ROCG recomenda enoxaparina 1mg/kg 2x/dia), sendo administrada por via subcutânea.⁽⁵⁵⁾ Na gravidez, a semi-vida das HBPM encontra-se diminuída devido ao aumento da excreção renal, bem como ao aumento do volume sanguíneo em cerca de 40-50%, o que reduz o pico de concentração máxima. A recomendação de duas doses diárias baseia-se nas alterações farmacocinéticas que ocorrem durante a gravidez.⁽³⁰⁾ Na prática clínica, muitos clínicos manifestam preferência pelo regime de dose única diária de modo a simplificar a administração e aumentar a aderência ao tratamento.⁽²³⁾

Não existem dados suficientes que demonstrem a presença de benefícios clínicos do ajuste da dosagem de HBPM de acordo com os níveis de anti-Xa durante a gravidez.⁽²³⁾⁽⁴⁴⁾ Contudo a monitorização dos níveis anti-Xa pode ser considerada em pacientes que apresentam baixo peso corporal (<50Kg), obesidade mórbida, disfunção renal, sendo o “*target peak*” de atividade

anti-Xa de 0.5-1.2u/ml (3 horas após injeção). A monitorização da contagem de plaqueta também não é necessária uma vez que o risco de TIH é baixo.⁽⁵⁵⁾

A colocação de filtros temporários da veia cava é recomendável em grávidas com trombose venosa aguda e nas quais a terapêutica anticoagulante esteja contraindicada devido a elevado risco de hemorragia, ou caso se confirme recorrência de TEV apesar de terapêutica anticoagulante.⁽⁴⁴⁾

O danaparoide ou fondaparinux podem ser usados em mulheres que apresentem contraindicação para uso de heparinas, ou mulheres que apresentem TIH.⁽⁵⁵⁾ No entanto, um estudo detetou atividade anticoagulante minor no cordão sanguíneo fetal em 5 neonatos de mães que foram tratadas com fondaparinux, indicando alguma transferência placentária do pentassacarídeo.⁽²³⁾

Quanto à duração do tratamento, após um evento tromboembólico, a anticoagulação deve ser continuada durante toda a gravidez e pelo menos durante 6 semanas após o parto, ou mais se necessário, de modo a completar um período mínimo de tratamento de 3 meses.⁽⁵⁷⁾

Pacientes com TEP maciço, podem apresentar-se em estado de choque, hipoxémicas ou com disfunção ventricular direita.⁽⁵⁵⁾ No caso de TEP desta gravidade, o tratamento com HNF é preferível uma vez que possui um efeito muito mais rápido, sendo possível reverter o seu efeito, caso seja necessário, com sulfato de protamina.⁽²³⁾⁽⁴⁴⁾ Caso se opte pelo tratamento com HNF, é recomendável a monitorização do APTT, bem como da contagem de plaquetas pelo risco de TIH.⁽⁵⁵⁾

No que diz respeito à trombólise durante a gravidez, esta deve ser considerada apenas em grávidas que apresentem complicações de trombose aguda que ameacem a vida, sendo que as grávidas devem compreender e aceitar os potenciais riscos resultantes deste procedimento.⁽²³⁾⁽⁴⁴⁾

Em grávidas que desenvolvem TEV durante o período peri-parto, existem preocupações no que diz respeito ao risco de hemorragia caso estejam a realizar terapêutica anticoagulante. O risco de parar a anticoagulação deve ser balanceado com o risco de tromboembolismo recorrente. O período em que o risco de recorrência é mais elevado corresponde às duas semanas subsequentes à apresentação. A data e o modo de parto em mulheres com diagnóstico de TEV no terceiro trimestre da gravidez deve ser ponderado tendo por base considerações obstétricas. No entanto, é recomendável a indução do parto ou realização de cesariana eletiva em mulheres que apresentem elevado risco de trombose e nas quais o período sem terapêutica anticoagulante deva ser minimizado, devendo ser considerada a mudança para HNF intravenosa durante a preparação do parto.⁽⁴⁴⁾

O tratamento com HBPM deve ser interrompido assim que a paciente entre em trabalho de parto, ou 24 horas antes caso seja um parto programado. A administração de anestesia regional só é possível caso tenham decorrido pelo menos 24h desde a última dose terapêutica de HBPM.⁽⁵⁵⁾

Após cesariana eletiva, recomendasse a administração de doses profiláticas de HBPM, 4h após a remoção do cateter epidural, sendo que as doses terapêuticas podem ser recomeçadas 8-12 depois.⁽⁵⁵⁾

Caso a paciente se encontre a realizar o tratamento com HNF, estas devem ser descontinuadas antes da indução do parto ou anestesia regional (12h no caso de HNF subcutânea e 6h no caso de administração intravenosa).⁽⁵⁵⁾

No pós-parto deve ser reiniciada a dose profilática de HBPM, cerca de 6-12h após o parto no caso de não existirem preocupações quanto a possíveis hemorragias, mas de uma maneira geral recomendasse esperar pelo menos 24h antes de reiniciar a terapêutica anticoagulante. Hemorragia pós-parto tardia é uma complicação frequente em mulheres que necessitem de doses terapêuticas de anticoagulantes no período pós-parto, sendo deste modo essencial uma vigilância clínica apertada. A varfarina pode ser iniciada 36-48h após o parto, desde que a hemorragia não seja problemática.⁽⁴⁴⁾

É ainda importante informar as mulheres de que podem amamentar durante o uso quer de HBPM quer de antagonistas da vitamina K, particularmente os tipos não lipofílicos, como o acenocoumarol e a varfarina 1.⁽²³⁾

Prevenção

Prevenção Primária

Mulheres assintomáticas que apresentam deficiência de antitrombina, proteína C ou S, heterozigotia para o fator V de Leiden, mutação do gene da protrombina ou anticorpos antifosfolípidos devem ser referenciadas para profilaxia pré-natal. ⁽⁵⁸⁾

No que diz respeito aos fatores de risco (excetuando trombofilias e TEV prévio), mulheres que apresentem 4 ou mais fatores de risco, ou que se encontrem em regime de internamento, devem realizar profilaxia com HBPM durante todo o período pré-natal. Caso estejam presentes 3 fatores de risco, a profilaxia poderá realizar-se apenas a partir das 28 semanas de gestação. Mulheres que apresentam 2 fatores de risco não necessitam profilaxia pré-natal, contudo, esta deverá ser considerada no pós-parto imediato durante um período mínimo de 10 dias. ⁽⁵⁸⁾

Relativamente ao tipo de parto, a ACCP não recomenda tromboprofilaxia farmacológica em mulheres que realizem cesariana e não apresentem fatores de risco para TEV. ⁽⁶⁰⁾ No entanto, segundo recomendações recentes da RCOG, todas as mulheres submetidas a cesariana devem ser propostas para profilaxia durante 10 dias. A exceção a esta recomendação diz respeito a cesarianas eletivas que só justificam profilaxia na presença de fatores de risco adicionais. ⁽⁵⁸⁾

No puerpério, a presença de obesidade classe 3 ($\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$) ou de 2 ou mais fatores de risco, obriga a ponderação de profilaxia com HBPM durante um período de 10 dias. ⁽⁵⁸⁾

Uma vez que muitas das recomendações existentes atualmente apresentam níveis de evidência baixos, é consensual a aceitação de abordagens alternativas, desde que estas sejam discutidas com a grávida, ⁽⁵⁸⁾ devendo os clínicos informar as pacientes acerca de outras opções terapêuticas, consequências que possam advir quer para o feto quer para a mãe, vias de administração e monitorização, bem como eventuais efeitos secundários que possam surgir. ⁽³⁶⁾

Prevenção Secundária

No caso de mulheres que apresentem história prévia de TEV, as recomendações vão depender das circunstâncias em que ocorreu o primeiro episódio. ⁽⁶⁰⁾

Em mulheres cujo primeiro TEV seja idiopático, relacionado com estrogénios (associado a gravidez anterior ou ao uso de contraceptivos orais), associado a fatores de risco transitórios

(com exceção de cirurgia major) ou que apresentem outros fatores de risco, deverá ser realizada profilaxia durante o período pré-natal. Segundo a ACCP, nestes casos pode também ser considerado o acompanhamento apenas com vigilância clínica.⁽³⁶⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁵⁸⁾

Caso o primeiro TEV tenha ocorrido no contexto de cirurgia major, sem outros fatores de risco associados, a profilaxia poderá ser realizada apenas a partir das 28 semanas de gestação.⁽⁵⁸⁾

É recomendável a realização de profilaxia durante um período mínimo de 6 semanas pós-parto em qualquer grávida que apresente história de TEV prévio, independentemente das circunstâncias em que este terá ocorrido.⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

No que diz respeito a mulheres que para além de história prévia de TEV, apresentam também trombofilia (hereditária ou adquirida), as recomendações quanto à profilaxia são consensuais, devendo esta ser realizada quer no período pré-natal, quer no período pós-parto.⁽⁶⁰⁾ Se o TEV prévio ocorreu devido à presença de deficiência de antitrombina ou síndrome antifosfolípido, deverá ser proposta profilaxia com doses elevadas de HBPM (50%, 75% ou 100% da dose terapêutica) durante o período pré-natal e até 6 semanas no pós-parto. No caso da deficiência de antitrombina, aconselha-se ainda a monitorização dos níveis de anti-Xa, tendo por objetivo valores de 0.5-1.0 IU/ml, 4 horas após a administração.

Caso exista história de TEVs recorrentes, em pacientes não medicadas com anticoagulantes, é recomendável a realização de anticoagulação durante o período pré-natal, pelo menos em doses profiláticas.⁽⁵⁹⁾

Conclusão

O TEV corresponde a uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo o tromboembolismo pulmonar o principal responsável pelas mortes maternas.

São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento de fenómenos tromboembólicos, sendo os mais importantes a história prévia de TEV e a presença de trombofilias.

Compete aos clínicos adotar métodos de estratificação individual de risco, a fim de que sejam implementadas estratégias eficazes no que diz respeito à prevenção do TEV na gravidez.

Os profissionais de saúde devem ter consciência de que o risco presente em grávidas e puérperas se encontra acima do risco apresentado pela população em geral.

Uma vez que os sinais e sintomas de TEV são inespecíficos e por vezes subtis, é necessário manter um elevado nível de suspeição clínica sempre que uma grávida ou puérpera apresente um quadro clínico suspeito.

Nos casos em que existe suspeita de TEV deve ser instituída terapêutica anticoagulante o mais precocemente possível, até que o diagnóstico seja confirmado recorrendo aos devidos métodos complementares de diagnóstico.

Referências Bibliográficas

1. VA DP. Thromboembolism.
2. Myers D. Pathophysiology of venous thrombosis. Phlebology [Internet]. 2015 Mar ;30(1_suppl):7–13.
3. Dahlback B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood [Internet]. 2008 Feb 26;112(1):19–27.
4. Crowther MA, Kelton JG. Congenital Thrombophilic States Associated with Venous Thrombosis: A Qualitative Overview and Proposed Classification System. Ann Intern Med [Internet]. 2003 Jan 21;138(2):128.
5. Goldhaber SZ. Risk Factors for Venous Thromboembolism. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2010 Jun;56(1):1–7.
6. Martinelli I. Risk factors in venous thromboembolism. Thromb Haemost [Internet]. 2001 Jul;86(1):395–403.
7. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med [Internet]. 2002 Jun 10;162(11):1245–8.
8. Goldhaber SZ, Tapson VF, DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. Am J Cardiol [Internet]. 2004 Jan 15;93(2):259–62.
9. Huerta C, Johansson S, Wallander M-A, García Rodríguez LA. Risk Factors and Short-term Mortality of Venous Thromboembolism Diagnosed in the Primary Care Setting in the United Kingdom. Arch Intern Med [Internet]. 2007 May 14 ;167(9):935.
10. OCAK G, VOSSEN CY, VERDUIJN M, DEKKER FW, ROSENDAAL FR, CANNEGIETER SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with major illnesses: results from the MEGA study. J Thromb Haemost [Internet]. 2013 Jan ;11(1):116–23.
11. Kenneth AB, Gregory YL. Overview of the causes of venous thrombosis.
12. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and Risk Factors for Stroke in Pregnancy and the Puerperium. Obstet Gynecol [Internet]. 2005 Sep ;106(3):509–16.
13. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute Myocardial Infarction in Pregnancy: A United States Population-Based Study. Circulation

- [Internet]. 2006 Mar 28 ;113(12):1564–71.
14. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 May ;194(5):1311–5.
 15. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2009 Jan 1 ;2009(1):277–85.
 16. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE, Leung LL, Lockwood CJ, Mandel J. Deep vein thrombosis in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis.
 17. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Nov 6 ;359(19):2025–33.
 18. Kujovich JL. Hormones and pregnancy: thromboembolic risks for women. *Br J Haematol* [Internet]. 2004 Aug ;126(4):443–54.
 19. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2005 Nov 15 ;143(10):697–706.
 20. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2010 Feb ;8(5):998–1003.
 21. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* [Internet]. 2001 Jan ;108(1):56–60.
 22. ROMUALDI E, DENTALI F, RANCAN E, SQUIZZATO A, STEIDL L, MIDDELDORP S, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2013 Feb ;11(2):270–81.
 23. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* [Internet]. 2011 Nov 17 ;118(20):5394–400.
 24. Arya R. How I manage venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2011 Jun ;153(6):698–708.
 25. Kesteven P, Hanley J, Loughney AD. Pregnancy-associated venous thrombosis. *Phlebology* [Internet]. 2012 Apr ;27(2_suppl):73–80.
 26. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M, Athanasoulis C.

- Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2010 Feb 6 ;375(9713):500–12.
27. POMP ER, LENSELINK AM, ROSENDAAL FR, DOGGEN CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Apr ;6(4):632–7.
 28. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Feb ;198(2):233.e1-233.e7.
 29. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Jul ;193(1):216–9.
 30. James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2009 Mar 1 ;29(3):326–31.
 31. Ulander V-M, Lehtola A, Kaaja R. Long-term outcome of deep venous thrombosis during pregnancy treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin. *Thromb Res* [Internet]. 2003 ;111(4–5):239–42.
 32. Rao AK. Subclavian vein thrombosis following IVF and ovarian hyperstimulation: a case report. *Hum Reprod* [Internet]. 2005 Jul 29 ;20(12):3307–12.
 33. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, Hooper WC. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994-2009. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Nov ;209(5):433.e1-8.
 34. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* [Internet]. 2006 Jan ;132(2):171–96.
 35. ML B, Silva AS, Gaspar J, Barros C, Pereira H, Araújo JN. Trombofilias e perdas embriofetais. *Rev da Soc Port Med Interna*. 2010;
 36. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. *Chest* [Internet]. 2008 Jun ;133(6):844S–886S.
 37. De Stefano V, Rossi E, Za T, Leone G. Prophylaxis and Treatment of Venous Thromboembolism in Individuals with Inherited Thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2006 Nov ;32(8):767–80.
 38. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of

- venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thromb Res* [Internet]. 2007 Jan ;120(4):505–9.
39. JACOBSEN AF, SKJELDESTAD FE, SANDSET PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case–control study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2008 Jun ;6(6):905–12.
 40. JA K, Jovino MA, Lima MA, Kalil R, Magliari ME, Santo MK. Investigação da trombose venosa na gravidez. *J Vasc Bras*. 2008;
 41. Mára M, Koryntová D, Rezábek K, Kaprál A, Drbohlav P, Jirsová S. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: a retrospective clinical study. *Ces Gynekol*. 2004;
 42. Serafini PG F, Filho C. Hiperestimulação Ovariana causa Tromboembolismo? *Rev Assoc Med Bras*. 2003;
 43. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2009 Jul ;31(7):611–20.
 44. MCLINTOCK C, BRIGHTON T, CHUNILAL S, DEKKER G, MCDONNELL N, MCRAE S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012 Feb ;52(1):14–22.
 45. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no.37. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2004;
 46. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* [Internet]. 2012 Apr 24 ;344(apr24 2):e2635–e2635.
 47. Schwartz DR, Malhotra A, Weinberger SE, Leung LL, Mandel J, Lockwood CJ. Pulmonary embolism in pregnancy: Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis.
 48. Chan W-S, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Aug 7 ;147(3):165–70.
 49. NIJKEUTER M, GINSBERG JS, HUISMAN M V. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* [Internet].

2006 Mar ;4(3):496–500.

50. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing Pulmonary Embolism in Pregnancy Using Computed-Tomographic Angiography or Ventilation–Perfusion. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 Jul ;114(1):124–9.
51. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed. *Clin Chem* [Internet]. 2005 May 1 ;51(5):825–9.
52. Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, Koren G. Physicians' Perceptions of Teratogenic Risk Associated with Radiography and CT During Early Pregnancy. *Am J Roentgenol* [Internet]. 2004 May ;182(5):1107–9.
53. Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, Flannery JT. Prenatal X-Ray Exposure and Childhood Cancer in Twins. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Feb 28 ;312(9):541–5.
54. Ferreira Dos Santos L, Andrade C, Rodrigues B, Moreira D, Delgado A, Manso P, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo na gravidez. A propósito de um caso clínico. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2012 ;31(5):389–94.
55. Lim A, Samarage A, Lim BH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med* [Internet]. 2016;26(5):133–9.
56. Calderwood CJ, Thanoon OI. Venous thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2013;
57. Chan W-S, Rey E, Kent NE, Chan W-S, Kent NE, Rey E, et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2014;36(6):527–53.
58. Royal College Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-top Guideline No. 37a. RCOG Press. 2015;(37):1–40.
59. Clark P, Bates SM. North American and British guidelines for anti-thrombotic therapy: are we reaching consensus? *Thromb Res* [Internet]. 2009 Jan ;123:S111–23.
60. Okoroh EM, Azonobi IC, Grosse SD, Grant AM, Atrash HK, James AH. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy: a review of guidelines, 2000-2011. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2012 Jun ;21(6):611–5.

Anexos

ANEXO 1**Causas de Trombofilias**

CONGÊNITAS	ADQUIRIDAS
Fator V (G1691A) de Leiden*	Anticorpos anticardiolipina
Fator II (G20210A)*	Aumento do PAI-1
Fibrinogénio (455 G/A)*	Coagulação intravascular disseminada
Fator XIII (Val34Leu)*	Neoplasia
Deficiência de fator XII (46C/T)*	Síndromes Mielodisplásicas
Deficiência de proteína C	Hemoglobinúria paroxística noturna
Deficiência de proteína S	Síndrome de trombocitopenia induzida por heparina
Deficiência de antitrombina III	Contracetivos orais
Deficiência de antitrombina II	Síndrome nefrótico
Polimorfismo do PAI-1 (4G/4G)*	Diabetes
Alterações do gene da ECA -D/I* -	Tabagismo
Deficiência do inibidor do fator tecidual	Obesidade/ Hiperlipidémia
Polimorfismos da metilenotetrahidrofolato redutase (C677-T)*	

ECA: enzima conversora de angiotensina; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogénio 1.

*Indicação, entre parêntesis, dos polimorfismos (variantes alélicas) mais prevalentes para cada uma das trombofilias.

ANEXO 2

Wells score na avaliação da probabilidade clínica de TEP

VARIÁVEL	PONTOS
Sintomas clínicos de trombose venosa profunda	3.0
Sem diagnóstico alternativo	3.0
Frequência cardíaca > 100bpm	1.5
Imobilização ou cirurgia nas 4 semanas anteriores	1.5
Tromboembolismo prévio	1.5
Hemoptise	1.0
Neoplasia	1.0

*Um valor total inferior ou igual a 4.0 pontos indica baixa probabilidade de TEP. Valores superiores a 4.0 pontos indicam elevada probabilidade de TEP